

De Gemene Deler

Inaugurele rede uitgesproken bij aanvaarding van de leerstoel
Moleculaire Tumorcelbiologie aan de Faculteit der Geneeskunde van de
Universiteit Utrecht op 11 mei 2012 door Prof. dr. Geert JPL Kops.

Inhoud

Miljarden 4

De kern van de zaak 5

Het scheiden van de chromosomen 9

Van nu tot nul: een geschiedenis van het celdelingsonderzoek 13

Chromosomen, aneuploidie en kanker 21

Moleculaire tumorcelbiologie 26

Provulgo ergo sum 29

Schoonheid van inzicht 33

Dankwoord 35

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte collega's, beste vrienden en familie, waarde toehoorders,

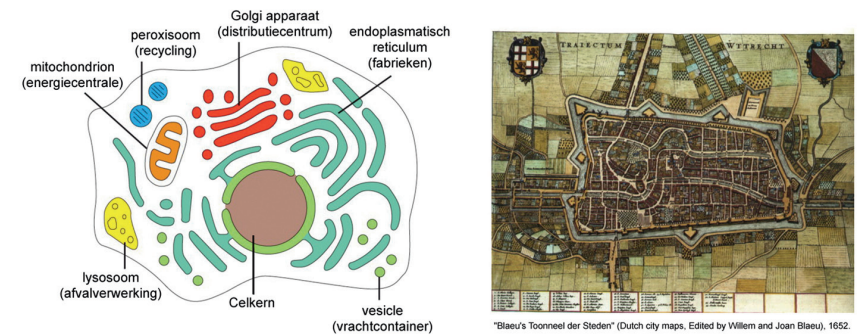
Miljarden

De natuur staat bol van de meest verbazingwekkende processen. Eén daarvan is voor mij dagelijkse kost, maar dat is het – meestal ongemerkt – ook voor u. U allen heeft namelijk zojuist iets alledaags en toch heel wonderlijks gedaan. In de twee minuten tussen aanhef van het orgelspel en mijn eerste woorden heeft u, het voltallige publiek, om en nabij de 25 miljard celdelingen uitgevoerd! Hoewel een cel met het blote oog niet te zien is – het houdt zich tot het lichaam als een sesamzaadje tot de Eiffeltoren – zal er in dit tempo aan het eind van mijn oratie in deze zaal toch bijna een halve kilo aan cellen zijn bijgekomen. Ik zie sommigen van u al om zich heen kijken om te zien waar die veedellers dan wel zitten, maar iedereen draagt zijn steentje bij. Nou vooruit: ondanks dat mannen op allerlei gebied de mindere zijn van vrouwen, zijn ze met zo'n 200 miljoen nieuwe spermacellen per dag toch iets productiever dan de gemiddelde vrouw. Maar dames, niet getreurd. Zelfs u als minder getalenteerde deler klokt toch al gauw een respectabele 1 miljoen celdelingen per seconde. Zelfs als we slapen of zitten te luisteren naar een oratie, zijn we keihard aan het werk. Een geruststellende gedachte.

Ik wil u in de komende drie kwartier de schoonheid van het proces van celdeling laten ervaren. Zoals zo vaak, echter, kan schoonheid omslaan in iets duisters, en de Mr. Hyde van celdeling heet kanker. Maar we beginnen met de schoonheid...

De kern van de zaak

Het duizelingwekkende aantal celdelingen is nodig om het lichaam gezond te houden. Bijvoorbeeld door ervoor te zorgen dat infecties kunnen worden bestreden of dat de slijtgevoelige maagwand regelmatig wordt vernieuwd. Maar is het *aantal* delingen al bijzonder, het wordt pas echt wonderlijk als we gaan kijken naar het proces van één enkele celdeling. Om dit inzichtelijk te maken, moet ik eerst wat begrippen als cel, celkern, eiwitten, DNA en chromosomen introduceren. Eerst het zuur en dan het zoet.

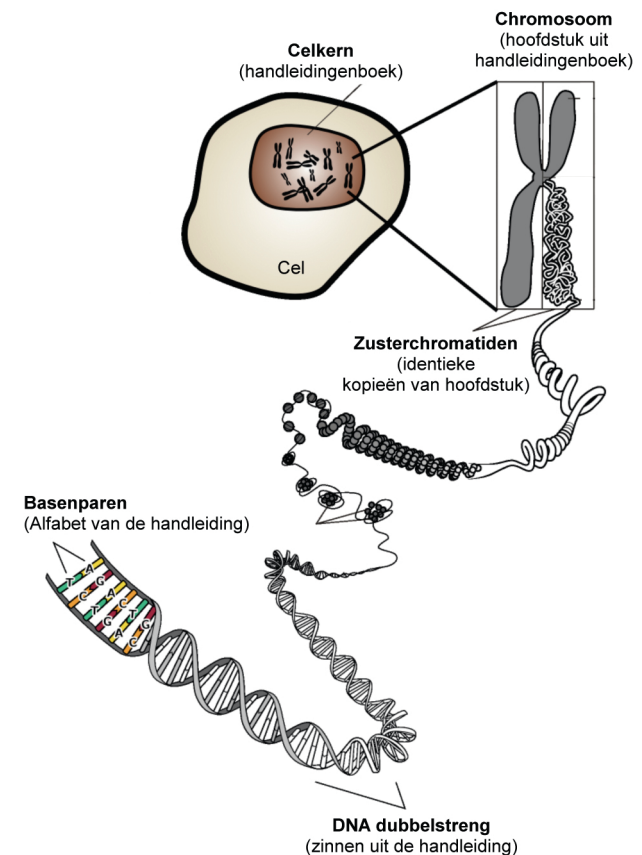


Figuur 1. De cel als stad. Links: Schematische voorstelling van een cel met daarin weergegeven enkele essentiële structuren en de processen die ze verzorgen. Het hart van de cel wordt gevormd door de celkern, waarin het genoom in de vorm van chromosomen ligt opgeslagen. Rechts: Een getekende plattegrond van het fort Traiectum dat de basis vormde voor het huidige Utrecht. Uit: 'Blaeu's Tooneel der Steden', 1652.

Een cel is te vergelijken met een drukke stad (Figuur 1). Op allerlei plekken worden gespecialiseerde taken uitgevoerd die nodig zijn om de stad te laten functioneren. Er zijn afvalverwerkings- en energiecentrales, distributiecentra, wegen en transportdiensten, fabrieken, en nog

veel meer. Maar het hart van de stad is het centrum, niet voor niets de stadskern genoemd. Daar ligt de identiteit van de stad, dat wat Utrecht tot Utrecht maakt. In een cel wordt dit centrum ook een kern genoemd. Hierin ligt ons erfelijk materiaal opgeslagen. Dit is geen kerafval maar een dik boek met handleidingen die de aanmaak van onderdelen van alle voorzieningen van de stad beschrijven, een paar importproducten daargelaten. Deze onderdelen zijn eiwitten, de werkpaarden van de cel. Elk eiwit heeft een unieke rol in de uitvoering van cellulaire processen. Door tijdig en gecoördineerd de juiste onderdelen te produceren – ofwel de juiste handleidingen uit het boek te lezen – kan de cel haar specifieke functie blijven vervullen, bijvoorbeeld in de lever of in de hersenen.

Het handleidingenboek, ons erfelijk materiaal, is geschreven in de taal van DNA, een molecuul dat is opgebouwd uit slechts vier verschillende soorten bouwstenen die in een eindeloze reeks aan elkaar gekoppeld kunnen worden (Figuur 2). De exacte volgorde van deze bouwstenen in de DNA-streng vormt op ingenieuze wijze de handleiding die de aanmaak van een eiwit beschrijft. Het DNA bevat in totaal zo'n 23.000 handleidingen, genen genaamd, en is verdeeld in 46 stukken genaamd chromosomen, zeg maar de 46 hoofdstukken uit het handleidingenboek. 23 ervan zijn geschreven door uw vader, 23 door uw moeder.

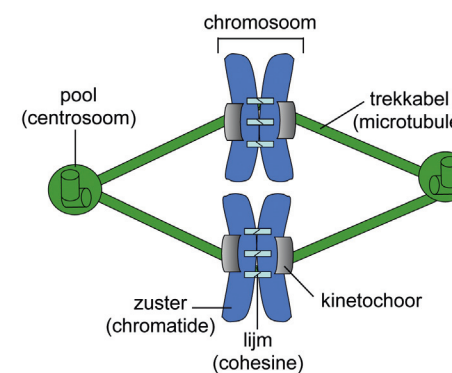


Figuur 2. Het handleidingenboek. De celkern bevat het genoom waarin alle handleidingen (genen) staan die beschrijven hoe de onderdelen (eiwitten) van cellulaire voorzieningen moeten worden gebouwd. Dit handleidingenboek is verdeeld in 46 chromosomen (hoofdstukken) die bestaan uit een strak opgevouwen streng DNA waarin de code voor de aanmaak van eiwitten is beschreven met de vier basenparen (letters) die de bouwstenen van het DNA vormen.

Op het moment dat een cel gaat delen - laten we haar de moedercel noemen - heeft zij als voornaamste taak het handleidingenboek eerlijk te verdelen onder haar dochtercellen. Dit gebeurt vanzelfsprekend niet door het boek zomaar in tweeën te splitsen, want dat leidt na veel delingen uiteindelijk tot homeopathische verdunning in de celkern. De cel spendeert eerst veel tijd aan het overschrijven van alle handleidingen voordat zij tot verdelen overgaat. Copy-paste, zogezegd, maar dan véél subtieler. Om al het DNA over te schrijven dienen er namelijk drie miljard bouwstenen te worden gekopieerd per cel, en als het even kan zonder overschrijffoutjes. Om u een idee te geven van deze enorme taak: als we de 46 stukken DNA uit één celkern zouden uitrekken en achter elkaar leggen, zou de streng ongeveer twee meter lang zijn. Om en nabij de lengte van ondergetekende, met baret en al. Voorafgaand aan de 25 miljard celdelingen van zonet heeft u allen dus ook nog eens 50 miljoen kilometer aan DNA gekopieerd. 65 keer naar de maan en terug. U zit momenteel dus nog harder te werken dan ik zojuist beweerde!

Het scheiden van de chromosomen

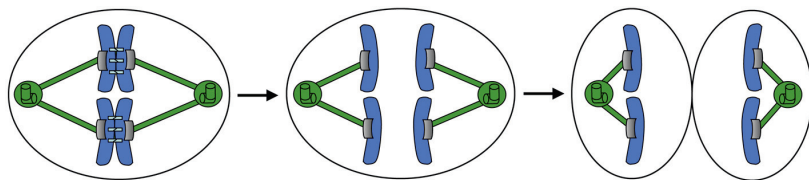
Is het kopiëren van het DNA eenmaal gedaan, dan gaan de mensen in mijn onderzoeksgroep pas echt opletten. Alles staat klaar voor de volgende stap: de verdeling van de hoofdstukken. Dit brengt enkele logistieke uitdagingen met zich mee, want hoe zorg je ervoor dat beide dochtercellen een identieke set van 46 hoofdstukken krijgen? Hiervoor is een bijzonder elegante methode geëvolueerd.



Figuur 3. Structuren betrokken bij chromosoomscheiding. Schematische weergave van de machinerie die verantwoordelijk is voor chromosoomscheiding. De gekopieerde chromosomen bestaan uit twee identieke zusterchromatiden die aan elkaar vastzitten door middel van cohesine. De zusters zijn via hun kinetochoren vastgehaakt aan de trekkabels (microtubuli) op een manier dat de ene zuster is verbonden met één pool en de andere met de tegenoverliggende pool.

Na het overschrijven blijven kopie en origineel – die nu zusterstrengen worden genoemd – aan elkaar vast zitten, alsof ze met de ruggen tegen elkaar zijn gelijmd (Figuur 3). Siamese tweelingzusjes. Vanuit twee polen die tegenover elkaar liggen worden vervolgens trekkabels uitgestuurd om chromosomen te vangen, als een visser die een vislijn

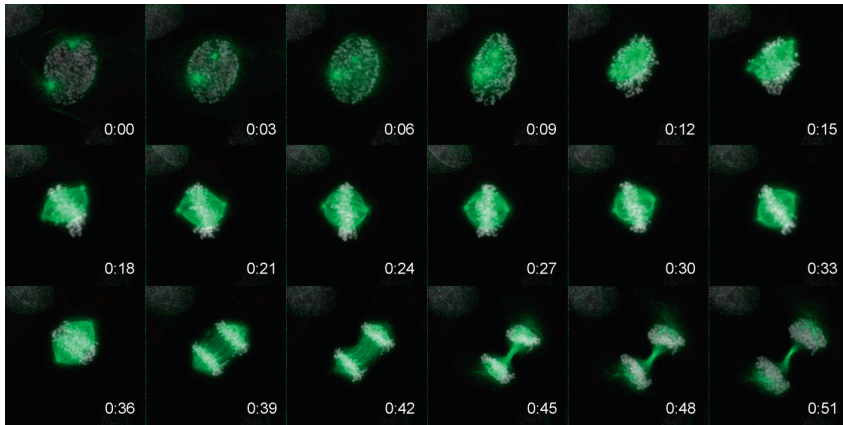
uitwerpt. De trekkabels moeten een kinetochoor zien te vinden, een structuur die de specifieke taak heeft trekkabels te vangen en die zich bevindt in het midden van de 'X' die de vorm van menselijke chromosomen kenmerkt. Zodra een pool een chromosoom aan de haak heeft geslagen, probeert het deze binnen te halen. Maar dat gaat zomaar niet, want de andere pool wil er ook een en probeert met een eigen trekkabel datzelfde chromosoom te vangen. Dit is letterlijk vissen in dezelfde vijver en zal, zoals u allen onmiddellijk zult begrijpen, onherroepelijk leiden tot een potje oer-Hollands touwtrekken. Het resultaat hiervan is dat het chromosoom in het midden tussen de twee polen komt te liggen, en dit is precies waar het de moedercel om te doen was. Want zodra dit netjes is gebeurd voor alle chromosomen hoeft ze slechts de kopieën van elkaar los te weken en zullen de chromosomen door de trekkabels uit elkaar worden getrokken. Wat rest is het optrekken van een muur tussen de dochtercellen zodat de keurig verdeelde hoofdstukken niet weer door elkaar raken (Figuur 4). Moeder natuur heeft het poldermodel dus al lang geleden omarmd: beetje vissen, wat touwtrekken, en dan ieder zijn deel.



Figuur 4. Chromosomscheiding en celdeling. Schematische weergave van de stappen die leiden tot celdeling. De chromosomen worden vastgehaakt aan trekkdraden die van tegenoverliggende polen komen (links), waarna de zusters uit elkaar worden getrokken zodra de lijm is losgeweekt (midden). Als de zusters voldoende afstand van elkaar hebben, splitst de cel in twee afzonderlijke en genetisch identieke dochtercellen (rechts).

Naast dat u allemaal harde werkers bent, zijn er vast velen onder u die ook nog goed zitten op te letten en een probleem herkennen in mijn betoog. Is het niet waarschijnlijk dat een van de polen zijn trekkabel eerder aan een chromosoom heeft weten te haken dan de andere pool en zodoende alvast dat chromosoom binnenhaalt, met Siamese tweelingzus er nog aan vast? Dit is een reëel gevaar, en als in zo'n geval de cel doorgaat met delen is het gevolg dat een dochtercel een handleidingenhoofdstuk te weinig krijgt. Maar de meegesleurde zus steekt daar een stokje voor. Ze zet het op een krijsen, waardoor de cel zo schrikt dat ze zich niet meer verroert. Het gekrijs verstomt pas wanneer de zus een trekkabel van de andere kant heeft gevonden. De cel bekommt van de schrik en gaat tot deling over op het moment dat alle 46 tweelingzusjes zwijgen, een teken dat ze allemaal een trekkabel hebben gevangen.

Het zojuist beschreven delingsproces van onze cellen, geslachtscellen uitgezonderd, staat bekend als mitose, en het scheiden van de chromosomen als karyokinese. We hebben dit fenomeen prachtig gevangen met een verborgen camera. Nadat we wat special effects hebben toegevoegd, heb ik het meteen op YouTube gezet, zoals dat tegenwoordig gebruikelijk is (zie Figuur 5 en surf naar <http://www.youtube.com/watch?v=yQd--VNmE1k> voor een volledige weergave van de film). De gebeurtenissen in de film voltrokken zich snel, maar de plot was duidelijk: de wormvormige chromosomen werden vastgehaakt aan de trekkabels en bewogen daardoor langzaam naar het midden, waarna de verdeling kon plaatsvinden. Deel twee komt binnenkort op een scherm bij u in de buurt.



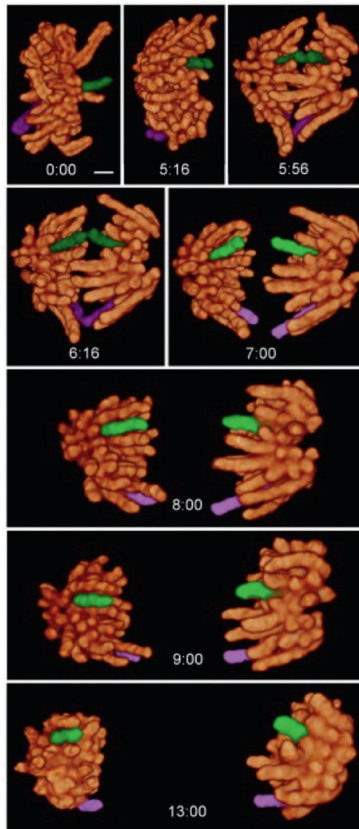
Figuur 5: Celdeling 'live'. Montage van film van delende cel. De chromosomen (wit) en de trekkabels (groen), alsmede de tijd in u:min zijn weergegeven. Zie ook <http://www.youtube.com/watch?v=yQd--VNmE1k>.

Van nu tot nul: een geschiedenis van celdelingsonderzoek

Het ontcijferen van het indrukwekkende proces van chromosoomscheiding is nog steeds gaande, maar vindt zijn oorsprong in de 17e eeuw. Door middel van een wat ongebruikelijke tijdreis zou ik u graag mee willen voeren naar deze oorsprong, om u kennis te laten maken met bijzondere onderzoekers en hun ontdekkingen. Heeft u wel eens een maaltijd achterstevoren genuttigd? En dan bedoel ik niet met de rug naar de tafel (hoewel dit ook erg gemakkelijk schijnt te zijn als ik mijn dochters mag geloven) maar een maaltijd die begint met het toetje. Wellicht dat sommigen van u die nog contact hebben met het innerlijke kind dit wel eens hebben geprobeerd. Het kan een interessante smaakervaring opleveren. Het menu van vandaag zal ons leiden van de 21e eeuw naar de oertijd van het celdelingsonderzoek, en er zal een heel gezelschap aan Nobelprijswinnaars en eeuwenoude helden aanschuiven.

We beginnen in 2011 met – hoe kan het ook anders – een 3D film: een spectaculaire reconstructie van het scheiden van chromosomen, gemaakt met behulp van een geavanceerde microscopische techniek waarmee individuele chromosomen driedimensionaal en in de tijd gevolgd kunnen worden (zie Figuur 6 en surf naar http://www.hhmi.org/news/popups/mitosis_mov_pop.html voor een volledige weergave van de film). Deze en de eerder vertoonde film zijn mede mogelijk gemaakt doordat de chromosomen licht geven en dus de enige zichtbare structuren zijn in een donkere omgeving. Chromosomen kunnen worden omgetoverd tot kleine LED-lampjes doordat ze zijn versierd

met een fluorescent eiwit uit een lichtgevende kwal. Een ontdekking die de Nobelprijs voor scheikunde verdiende in 2008, en die de levenswetenschappen – en daarmee het celdelingsonderzoek – heeft gerevolutioneerd.



Figuur 6: 3D reconstructie van chromosoomscheiding in delende LLC-PK1 cel. Verschillende tijdsopnames (u:min) van het scheiden van de chromosomen (oranje) zijn weergegeven. De paars- en groengekleurde chromosomen zijn gemarkeerd en gevolgd in de tijd. Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature, (Planchon et al., Nature Methods 8, 417–423 (2011)), copyright 2011.

We zijn dus voyeur van een realityshow waarin we kunnen kiezen wat we bekijken en wanneer. Maar hoe *weten* we wat we moeten bekijken? Dat het overschrijven en netjes verdelen van DNA de kern is van celdeling, is pas een uitgemaakte zaak sinds 1953. In dat jaar rapporteerden Watson & Crick de ruimtelijke structuur van DNA. Zonder hier verder op in te gaan, verklaarde deze structuur in één klap hoe exacte kopiëring van DNA kan plaatsvinden en dus hoe erfelijkheid werkt, met alle gevolgen van dien voor leven, evolutie, gezondheid en ziekte. U raadt het al: een Nobelprijs, in 1962 ditmaal. Hoewel de codetaal waarin de handleiding geschreven is pas acht jaar daarna zou worden ontcijferd, wisten Watson & Crick al wel dat DNA de taal moest zijn. Oswald Avery had namelijk aan het eind van de Tweede Wereldoorlog laten zien dat het gladde uiterlijk van een bepaalde bacterie, een dominante eigenschap, kon worden doorgegeven aan een ruwe variant van de bacterie via het DNA. De baanbrekende experimenten van Avery die bewezen dat DNA de taal van erfelijke eigenschappen is, zijn volgens sommigen de mooiste waar nooit een Nobelprijs voor is uitgereikt. Dit alles, geachte leden van het cortège, deed Avery trouwens na zijn emeritaat.

Avery was op zijn beurt geïnteresseerd geraakt in DNA doordat genetici en microscopisten begin 20e en eind 19e eeuw aannemelijk hadden gemaakt dat chromosomen, waarvan sinds 1869 bekend was dat ze voornamelijk uit DNA bestonden, de dragers waren van erfelijk materiaal. Genetici hadden rond 1905 aangetoond dat het mannelijk geslacht van kevers wordt bepaald door het Y-chromosoom. De Amerikaan Thomas Hunt Morgan bewees in 1910 voor het eerst dat in fruitvliegjes een andere eigenschap dan geslacht, in dit geval oogkleur,

ook afhankelijk was van de geslachtschromosomen en hij kreeg daarvoor in 1933 de Nobelprijs. Inmiddels weten we dat ook veel complexere eigenschappen dan oogkleur door geslachtschromosomen worden bepaald. Ik noem het huilen bij films als Jerry Maguire, of huilen wanneer Arjen Robben de bal niet over Casillas heen kan wippen. Ik krijg er nog natte ogen van.

Een paar jaar voor Morgan hadden elegante experimenten al een donkerbruin vermoeden doen rijzen bij de Duitser Theodor Boveri dat chromosomen wel eens belangrijk zouden kunnen zijn voor het overdragen van erfelijke eigenschappen. Boveri had eicellen van een spoelworm laten bevruchten door twee spermacellen, wat resulteerde in een cel met te veel chromosomen en te veel polen (Figuur 7). Vervolgens volgde hij met eindeloos geduld de chromosomen tijdens celdelingen en hield hij bij hoe de ontwikkeling van het embryo verliep. Boveri kwam tot de conclusie dat het niet belangrijk was voor de ontwikkeling van het diertje *hoeveel* chromosomen de cellen kregen, maar *welke*. Hij postuleerde als eerste dat elk chromosoom unieke eigenschappen meedraagt. Boveri herkende ook meteen de overeenkomst tussen wat hij de individualiteit van chromosomen noemde en wat de solitaire monnik Gregor Mendel in 1866 had beschreven als de eenheden van erfelijkheid, wat we nu kennen als de genen. Het idee dat chromosomen genen bevatten en dat gelijke verdeling van chromosomen leidt tot gelijke verdeling van de genen was geboren.

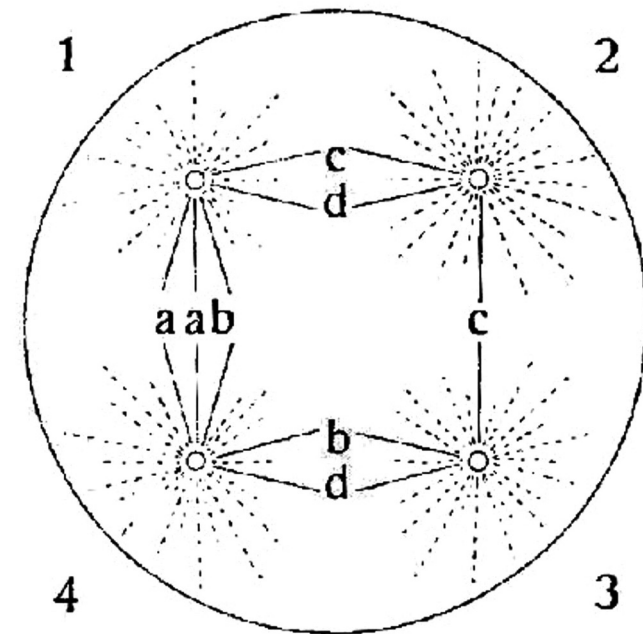
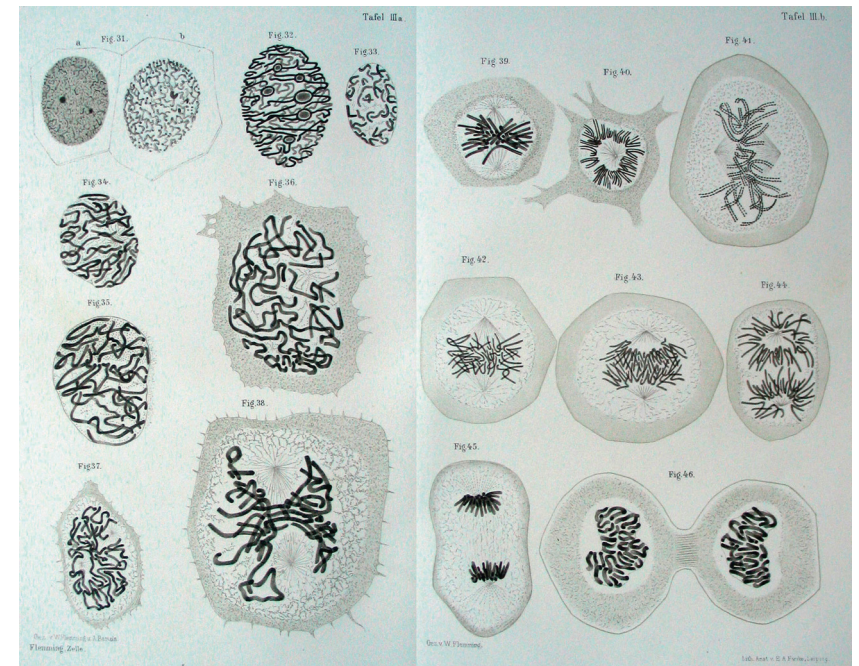


Fig. A.

Figuur 7: Het experiment van Boveri. Tekening van een eicel van een spoelworm, bevrucht met twee spermacellen, gemaakt door Theodor Boveri. Te zien zijn vier polen waartussen een verschillend aantal chromosomen (a-d) is gepositioneerd. Uit: *Concerning the origin of malignant tumours (Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren)*, 1914, Fig. A.

Zo'n twintig jaar voor Boveri's experiment had de Duitser Walther Flemming via nauwgezette beschrijvingen en prachtige tekeningen van celdelingen (Figuur 8) geconcludeerd dat chromosomen in de lengte in tweeën splitsen. Het feit dat beide dochtercellen één helft kregen, deed Flemming voorzichtig opperen dat de twee helften wel eens identiek zouden kunnen zijn. Dit was een belangrijke uitbreiding van een tot

dan toe controversiële theorie uit 1852 van Robert Remak uit Duitsland die stelde dat een cel ontstaat door deling van één cel in twee, iets wat hij ‘binaire splitsing’ noemde. Dit idee was wel eerder geopperd maar was als zeer onaannemelijk terzijde geschoven door vrijwel alle biologen uit die tijd. Aannemelijker achtte men dat cellen van kleine korreltjes in de moedercel waren uitgegroeid tot volwassen cellen, als babies in een cellulaire baarmoeder. Deze gedachte stond wel beschouwd gelijk aan spontane generatie uit het niets, een theorie die al meer dan een eeuw daarvoor was verwezen naar het rijk der fabelen, maar die door vermomming in een moderner jasje niet als zodanig werd herkend door veel tijdgenoten. Vergelijkbaar met het Creationisme dat een tijdje terug weer serieus genomen mocht worden onder de naam Intelligent Design. De ‘binaire splitsing’-theorie van Remak is sinds eind 19e eeuw onomstotelijk bewezen als de manier waarop nieuwe cellen ontstaan. De ontdekking is echter toegeschreven aan Rudolf Virchow, die gek genoeg vlak daarvoor nog aanhanger was van de korreltjestheorie. Dat Virchow met de eer is weggelopen lijkt een onfortuinlijk staaltje geschiedvervalsing te zijn. Dit werd mede mogelijk gemaakt door de roem die Virchow toen al genoot en door diens beroemde oneliner ‘*Omnis cellula e cellula*’ die het idee omvat dat alle cellen voortkomen uit andere, gelijksoortige cellen. De soundbite avant-la-lettre. Hoewel hij nooit heeft geclaimd dat het zijn ontdekking was, heeft Virchow ook nooit Remak de credits gegeven die hij verdiende. Voor de dertigers onder u: een 19e-eeuwse Vanilla Ice dus.

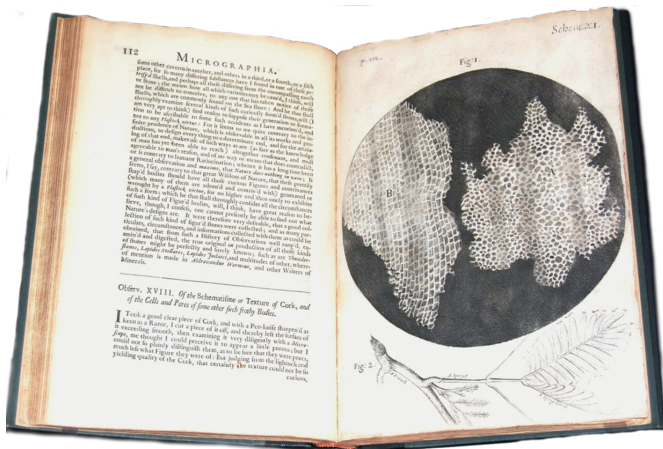


Figuur 8: De tekeningen van Flemming. Eerste gedetailleerde tekeningen van mitose in dierlijke cel (salamander embryo), gemaakt door Walther Flemming. Uit: *Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung*, 1882, Tafel IIIa-b, Fig. 31-46.

De maaltijd is goed onderweg want we zijn al aangekomen bij het voorgerecht. Cellen komen dus voort uit cellen. Lekker belangrijk, dachten ze tot 1838. Wat had je nou helemaal aan die cellen? Al 170 jaar lang, sinds Robert Hooke ze als eerste had gezien in een dwarsdoornede van kurk (Figuur 9), moesten biologen op de wekelijkse werkbesprekingen het ene na het andere praatje over die cellen aanhoren. Maar wat het belang er van was? Het verlossende woord kwam in 1838 van Schleiden en Schwann, die overigens eerder de beruchte korreltjestheorie hadden bedacht. Geïnspireerd door oud werk van Lorenz Oken, formuleerden

zij de celdoctrine. Dit klinkt als een pamflet van een terroristische organisatie, maar bevatte een vredelievende boodschap: Alle levende wezens bestaan uit één of meerdere cellen. Schoonheid in eenvoud.

De maaltijd lijkt voorbij, maar er is nog niet één Nederlander aan tafel komen zitten. Welnu, dames en heren, dit heb ik bewaard tot de amuse – of het mandje brood, afhankelijk van wat voor soort restaurants u graag bezoekt. Wel even opletten alstublieft, want een amuse is weg voor je het weet. De lange reeks van ontdekkingen die ik u net heb verteld werd mogelijk gemaakt door lenzen van Nederlandse glasslijpers als vader en zoon Janssen uit Leiden en de daaruit voortkomende verfijnde microscopische technieken die mensen als Antonie van Leeuwenhoek en Jan Swammerdam konden ontwikkelen. Niet onbelangrijk, zou ik zo zeggen.



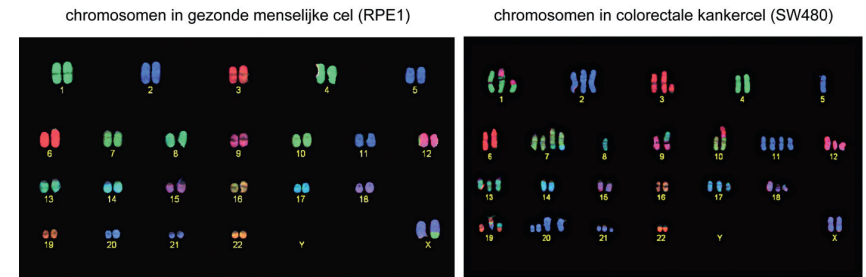
Figuur 9: De tekening van Hooke. Eerste gedocumenteerde tekening van cellen (kurk), gemaakt door Robert Hooke. Uit: Micrographia, 1665.

Chromosomen, aneuploidie en kanker

Ik sta hier voor u als hoogleraar Moleculaire Tumorcelbiologie met een gedeelde aanstelling bij de afdelingen Medische Oncologie en Molecular Cancer Research. Dat is een hoop gekanker in één zin, en het zal u niet verrassen wanneer ik u vertel dat kanker de duistere kant is van celdeling. De verschrikkingen van kanker behoeven geen nadere toelichting. Fundamentele inzichten in de cellulaire processen die kunnen bijdragen aan het ontstaan van kanker zijn van groot belang voor het bestrijden van deze ziekte. Sommige van deze inzichten hebben geleid of zullen leiden tot betere behandelingen. Andere tot betere inschatting welke patiënten baat kunnen hebben bij bepaalde behandelingen. Zoals ik verderop nader zal toelichten, kan moleculair begrip van celdeling en chromosoomscheiding bijdragen aan beide ontwikkelingen.

De ons inmiddels bekende Rudolf Virchow maakte als een van de eerste wetenschappers de connectie tussen celdeling en kanker door zijn werk aan wat hij ‘Weisses Blut’ noemde, leukemie. Kanker, concludeerde hij, ontstaat door ontspoorde celdeling, en kankercellen hebben een onverbidelijke drang tot steeds maar weer delen: het zijn gemene delers. Maar wat heeft dat met chromosomen te maken? Enkele honderden van de 23.000 genen in ons handleidingenboek beschrijven de aanmaak van eiwitten die het celdelingsproces verzorgen. Sommige eiwitten vormen een gaspedaal die celdeling versnelt, andere vormen een rem. De rem mag pas worden losgelaten en het gas ingetrapt als het verkeerslicht op groen springt. Dat verkeerslicht staat onder strenge controle van de weefsels waarin de cel zich bevindt. Een kankercel is als

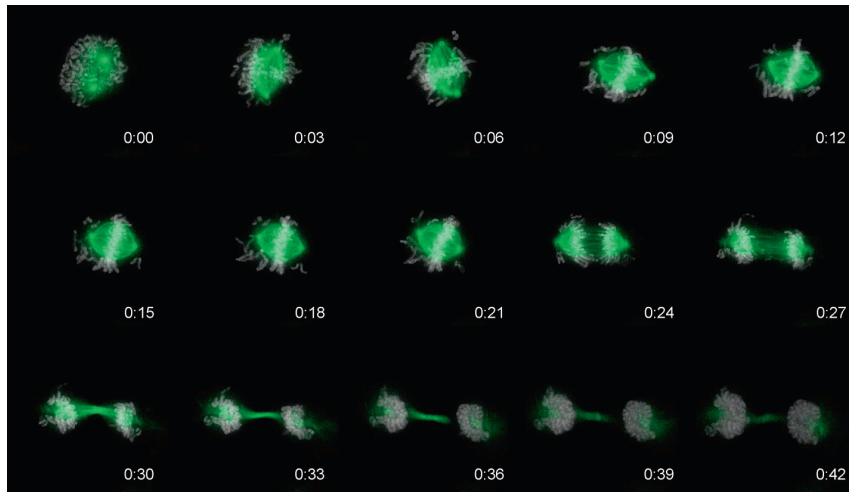
een auto met een aso achter het stuur: plankgas rechtsaf door rood. Een vraag die menig moleculair kankeronderzoeker bezighoudt is: hoe wordt iets zo asociaal? Kankercellen zijn van oorsprong gezonde cellen die netjes luisteren als het weefsel de opdracht geeft tot delen, sterven of differentiëren tot een weefsel-specifieke cel. Door een opeenstapeling van veranderingen in het DNA kan zo'n cel asociaal worden, vaak doordat één of meerdere remmen voor celdeling per ongeluk onklaar zijn gemaakt. Het veranderen van DNA tijdens het leven kan op allerlei manieren gebeuren, bijvoorbeeld door chemicaliën zoals die in sigarettenrook. Maar een andere, veelvoorkomende manier is slordige chromosoomscheiding. Dit wordt duidelijk als we alle chromosomen in een kankercel gaan tellen. Een normale cel heeft er 46 - 23 paar - zoals te zien in het linker plaatje van Figuur 10. Ze zijn voor het gemak voor u genummerd. De kankercel weergegeven in het rechter plaatje, daarentegen, heeft er maar liefst 59! Dit is niet zomaar wat verandering, er zijn hele hoofdstukken uit het handleidingenboek gerukt, en weer andere zijn er extra aan geniet. Dit soort chromosomale chaos heet aneuploidie. Naar schatting is een schrikbarende 70% van alle kankers – ongeacht het type – aneuploïd. Dit maakt aneuploidie tot de meest voorkomende genetische afwijking in kanker. Het begrijpen van de oorzaak van deze chaos en hoe het bijdraagt aan ontstaan en ontwikkeling van kanker zijn enkele van de vragen waar mijn onderzoeksgroep zich mee bezighoudt.



Figuur 10: De chromosomen van gezonde en zieke cellen. Chromosomen zijn geïsoleerd uit cellen en aangekleurd op een manier die de identiteit van afzonderlijke chromosomen laat zien. Chromosomen afkomstig uit een normale cel (links: Retinal Pigment Epithelial 1 (RPE1) cel) en een kankercel (rechts: colorectale kankercel SW480) zijn weergegeven. Merk op dat de kankercel zowel een abnormale hoeveelheid chromosomen alsmede een abnormale samenstelling van chromosomen heeft. Uit: Janssen et al., *Science* 333 (2011), 1895-8.

Zoals gezegd komt de chromosomale chaos voort uit slordigheden in het proces van chromosoomscheiding tijdens celdeling. Kankercellen hebben de neiging om met enige regelmaat beide Siamese tweelingzusters naar dezelfde pool te laten gaan. Een bipolaire stoornis op celniveau. Deze vervelende karaktereigenschap heet chromosomale instabiliteit en we hebben recentelijk een kankercel op heterdaad betrapt. Zoals te zien in dit belofde vervolg op de eerder vertoonde film, gaat de kankercel opvallend slordig met een aantal zusjes om (zie Figuur 11 en surf naar <http://www.youtube.com/watch?v=tDXzI45Fcps> voor een volledige weergave van de film). Als zo'n slordigheid ooit plaatsvindt in een gezonde moedercel en als hierdoor een chromosoom met een handleiding voor een remmend eiwit verkeerd verdeeld wordt, verliest een van de dochtercellen remkracht en is een stap richting transformatie naar een kankercel gezet. Ver zijn tijd vooruit en geïnspireerd door zijn eigen werk aan chromosomen, voorspelde Theodor

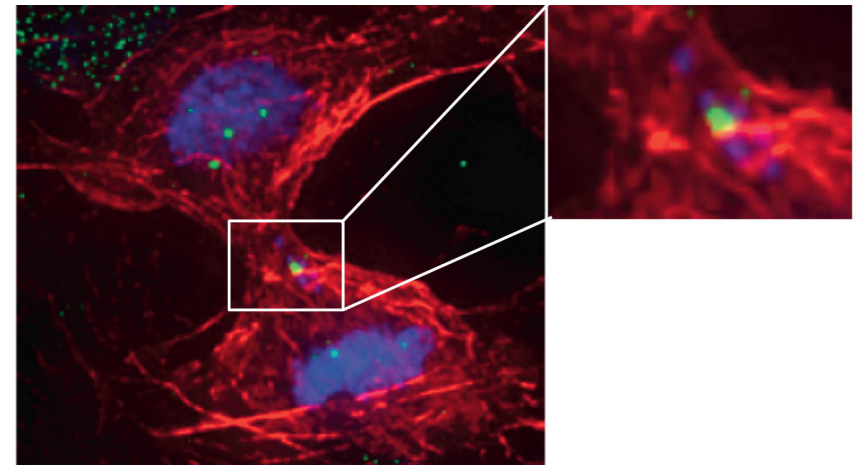
Boveri al in 1914 in zijn magistrale boek 'Over de oorsprong van kwaadaardige tumoren' dat fouten in chromosoomscheiding tijdens celdeling kanker kunnen veroorzaken. 100 jaar later zijn we nog steeds hard bezig om dit beter te begrijpen. U kunt me in ieder geval niet betichten van hyperig onderzoek.



Figuur 11: Kankerceldeling 'live'. Montage van film van delende kankercel (baarmoederhalskankercel HeLa). De chromosomen (wit) en de trekkabels (groen) alsmede de tijd in u:min zijn weergegeven. Zie ook <http://www.youtube.com/watch?v=tDXzl45Fcps>.

Kijkend naar het rijtje chromosomen van een kankercel, valt ook iets anders op dan aneuploidie. Veel chromosomen zijn stukken kwijtgeraakt en hebben stukken van andere chromosomen erbij gekregen. Een mozaïek in de celkern. Ook dit is een kenmerk van kankerchromosomen en heeft verstreckende gevolgen voor de remmen en gaspedalen in de cel. Het mozaïek ontstaat door breuken in het DNA die vervolgens verkeerd worden gerepareerd. Alsof een kleuter een vel

papier in tientallen stukken scheurt en er vervolgens met plakband weer een A4'tje van probeert te maken. Een mooie samenwerking tussen mijn groep en die van René Medema heeft aangetoond dat dit mozaïek kan voortkomen uit slordige chromosoomscheiding. Als één van de zusjes als een makkende puber niet naar een van de dochtercellen gaat maar in het midden blijft liggen, kan zij in stukken breken door de muur die wordt opgetrokken om de dochtercellen van elkaar te scheiden. Van zo'n gebeurtenis hebben we wederom een heterdaadje (Figuur 12). Na verloop van tijd erven beide dochtercellen stukjes chromosoom die aan willekeurige andere chromosomen worden geplakt om ze vooral maar niet kwijt te raken. Kortom, een fout in chromosoomverdeling leidt niet alleen tot de verkeerde *hoeveelheid* chromosomen, maar ook tot een andere *samenstelling* ervan. Een handleiding voor ellende.

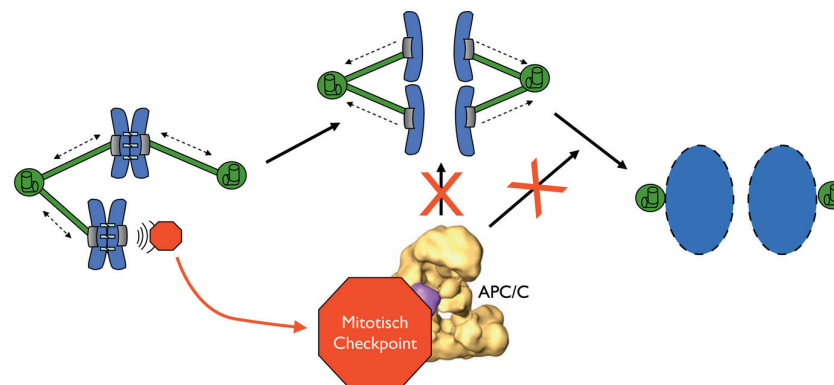


Figuur 12: DNA-schade na fout in chromosoomscheiding. Een cel waarin een fout in chromosoomscheiding heeft plaatsgevonden, is aangekleurd voor celskelet (actine, rood), DNA (blauw) en DNA schade (γ H2AX, groen). Het chromosoom dat gevangen is tussen de twee dochtercellen heeft substantiële DNA schade opgelopen (zie uitvergroting). Uit: Janssen et al., *Science* 333 (2011), 1895-8.

Moleculaire tumorcelbiologie

Begrip van het ontstaan van chromosomale chaos en van hoe gezonde cellen dit voorkomen vereist begrip van het proces van chromosoomscheiding op moleculair niveau. Als we inzoomen op de ons inmiddels bekende structuren als trekkabels en kinetochoren, wemelt het daar van de eiwitten die druk bezig zijn alles in goede banen te leiden. Veel aspecten van hun werk zijn ons onbekend. Hoe vindt de koppeling tussen chromosoom en trekkabel plaats? Hoe vinden die twee elkaar überhaupt? Hoe kunnen ze worden losgekoppeld als een zuster een kabel van de verkeerde pool beet heeft? Maar het mikpunt van mijn fascinatie is iets waar ik eerder aan refereerde: het geschreeuw van die zus die nog niet is aangehaakt. Deze herrie is onderdeel van een surveillance mechanisme dat een checkpoint wordt genoemd. Het checkpoint is als een douanier die alleen celdeling laat voortgaan wanneer een geldig paspoort is overhandigd, in dit geval als alle chromosomen goed vastzitten aan trekkabels (Figuur 13). Een slordige douanier laat wel eens iemand zonder geldig paspoort door, wat in het geval van het checkpoint chromosomale instabiliteit en aneuploidie tot gevolg heeft. Wij proberen derhalve te achterhalen hoe een chromosoom die herrie produceert, wat die herrie precies is, waarom de cel er zo van schrikt, hoe het komt dat ze zich daarna niet meer verroert, en hoe de herrie wordt uitgezet als een trekkabel is aangehaakt. En om te achterhalen hoe chromosomale instabiliteit ontstaat, bestuderen we dit alles in zowel gezonde als in kankercellen. Verdere ontwikkelingen in tal van moleculaire en microscopische technologieën, het in kaart brengen van de genetische veranderingen in

kankercellen, en samenwerkingen tussen onderzoekers in allerlei vakgebieden van de levenswetenschappen, zijn hiervoor essentieel.



Figuur 13: Het checkpoint in mitose. Schematische weergave van de werking van het mitotisch checkpoint. Chromosomen die niet vastzitten aan trekkabels produceren een STOP signaal (rode achthoek) dat de scheiding van chromosomen en celdeling, beide in gang gezet door het APC/C (anaphase promoting complex/cyclosome), remt.

Een van de bijzondere aspecten van het werken in een academisch ziekenhuis is de stimulans om fundamentele inzichten te vertalen naar nut voor een patiënt. Mijn postdoctorale onderzoek in San Diego had me geleerd dat kankercellen er weliswaar een chromosomale janboel van maken, maar dat de hoeveelheid fouten *per celdeling* gering is. Er zijn veel delingen nodig om de chaos uit figuur 10 te creëren. Ik fantaseerde over de mogelijkheid om kankercellen te doden door ze meer fouten in chromosoomscheiding te laten maken dan ze lief is. De toch al warme motor van de aso-auto laten oververhitten, zogezegd. Ons fundamenteel inzicht in het checkpoint heeft ervoor gezorgd dat we het aantal decibellen dat de schreeuende zuster produceert, kunnen

verminderen. Doen we dit in kankercellen, dan resulteert het in celdood ten gevolge van te veel fouten in chromosoomscheiding tijdens één celdeling. Een gezonde cel, daarentegen, lijkt er relatief weinig last van te hebben: er is genoeg schreeuwvolume over om de boodschap aan te laten komen. Een belangrijke volgende stap is onderzoeken of deze methode voor het specifiek doden van kankercellen ook kan werken in een levend dier met kanker. Het is een doel van de afdeling Medische Oncologie in het algemeen en van het laboratorium in het bijzonder om de vertaalslag van moleculair inzicht naar klinische relevantie te versnellen, en het is mijn hoop dat dit soort studies daar een steentje aan kunnen bijdragen. Als hoogleraar met één been bij de Medische Oncologie en de andere bij Molecular Cancer Research zal ik mij tevens sterk maken voor verdere bevordering van kruisbestuiving tussen fundamenteel en translationeel onderzoek. Aan de omgeving zal het in ieder geval niet schorten.

Provulgo ergo sum

Interessant, creatief en/of relevant onderzoek doen is slechts een deel van wat iemand tot een goed onderzoeker maakt. Het opschrijven van ideeën en resultaten teneinde er subsidie of publicaties voor te bemachtigen speelt hierin een bijna even grote rol. Dit kan leiden tot rare situaties. Ik schets u er één. Via het innen van belasting heeft uw gemeente geld beschikbaar voor aanleg van straten en trottoirs, en ze koopt hiervoor stenen en huurt stratenmakers in. Als u op een goede morgen de deur uitloopt, blijkt dat de stratenmakers tolpoortjes van een commercieel bedrijfje hebben neergezet. Voor u verder kan, dient u eerst tickets te kopen om de weg op te mogen. Dit alles klinkt onwaarschijnlijk, maar is het allerminst. Het merendeel van de wetenschap wordt door u en mij gefinancierd, via belastingen, donaties, nalatenschappen, en dergelijke. Maar de beschikbaarheid van resultaten is in handen van commerciële uitgeverhuizen. De wetenschappers onder ons doen gratis en voor niks de bulk van het werk voor die uitgevers: wij schrijven de inhoud, beoordelen de manuscripten en geven suggesties voor verbetering. Maar het mogen inzien van de resultaten van het onderzoek kan door u en mij, de financiers van de studies, alleen via aanschaf van zeer prijzige abonnementen. Uiteraard hebben uitgevers een belangrijke rol in het faciliteren van 'peer review' en in het presenteren en verspreiden van wetenschappelijke studies. De kosten staan echter niet meer in verhouding tot de baten, zeker niet in een tijd dat iedereen toegang heeft tot internet.

Om de beschikbaarheid van wetenschapspublicaties voor iedereen te vergroten, hebben twee wetenschappers in 2003 het initiatief genomen

tot oprichting van de 'Public Library of Science', een online Open Access platform voor wetenschappelijke publicaties (Figuur 14). Wetenschappers van over de hele wereld verlenen hier enthousiast hun medewerking aan: het *PLoS ONE* tijdschrift heeft 2600 vrijwillige redacteurs en publiceert inmiddels zo'n 15.000 artikelen per jaar. Wetenschappers doen nog steeds hetzelfde werk als voor de commerciële bladen maar de vruchten ervan zijn gratis en voor iedereen toegankelijk. Overheden in de hele wereld zien het belang van deze beweging en hebben middelen beschikbaar gesteld om publicatie in Open Access tijdschriften te ondersteunen. Commerciële uitgevers blijven niet achter, en zijn bezig eigen Open Access varianten op te richten of hebben dat recent gedaan.



Figuur 14: Logo van Open Access publishing, ontworpen door de 'Public Library of Science' (PLOS).

Open Access publishing is een stap in de goede richting, maar aangezien nog altijd 98% van alle wetenschapspublicaties in commerciële tijdschriften verschijnt, lijkt het oude systeem grotendeels ongewijzigd te blijven voortbestaan. Ik vermoed dat dit niet zal veranderen zolang de beoordeling van wetenschapskwaliteit afhankelijk blijft van het tijdschrift waarin het onderzoek is gepubliceerd. Tijdschriften worden gerangschikt op 'impact factor', een maat voor hoe vaak artikelen uit dat blad in andere artikelen worden aangehaald, en sommige proberen dan ook op allerlei manieren hun impact factor op te krikken. Onderzoekers, op hun beurt, proberen manieren te vinden om hun studie in een hoog-impact tijdschrift te kunnen publiceren. Een publicatie in *Nature*, bijvoorbeeld, heeft een enorme invloed op de carrièrekansen van een onderzoeker en op diens mogelijkheid om verdere onderzoeksfinanciering te bemachtigen. Ikzelf heb baat gehad bij dit systeem en het is één van de redenen dat ik hier vandaag voor u kan staan. Daar ben ik dankbaar voor, en ik sta hier wat dat betreft dan ook met gemengde gevoelens.

De beoordeling van kwaliteit van een onderzoeker op basis van de tijdschriften waarin zijn of haar publicaties zijn verschenen is een hardnekkige gewoonte, en een die een zichzelf waarmakende voorspelling creëert: als het belangrijk is, staat het in *Nature* dus als het in *Nature* staat, is het belangrijk. Een soortgelijke kant gaat het nu op met de H-index, een eveneens discutabele kwaliteitsscore die meer en meer gebruikt wordt voor de beoordeling van wetenschappers. Er ligt naar mijn mening een belangrijke taak voor ons, beoordelaars, om de pavlovreactie bij het zien van een CV met een *Nature*-publicatie of een hoge H-index te onderdrukken en andere manieren te vinden om

wetenschappelijke kwaliteit te herkennen. Ik heb niet de perfecte oplossing in handen, maar een eerlijkere beoordeling van kwaliteit moet mogelijk zijn. Bijvoorbeeld door meer nadruk te leggen op hoe vaak artikelen waaraan de onderzoeker een significant bijdrage heeft geleverd worden aangehaald, in relatie tot die van anderen in hetzelfde onderzoeksveld. Zo'n of een soortgelijke kwaliteitsmaat, gecombineerd met Open Access publishing, zou het mogelijk moeten maken om in de toekomst *alle* wetenschappelijke resultaten vrij toegankelijk te maken voor iedereen die het wil lezen. Of, in het geval van leuke filmpjes, zien.

Schoonheid van inzicht

Het proces van chromosoomscheiding is, in zowel visueel als conceptueel opzicht, voor mij iets van grote schoonheid. De evolutiebioloog Richard Dawkins noemt het 'The Magic of Reality', De Betoverende Werkelijkheid. Het doet mij denken aan iets wat de natuurkundige Richard Feynman ooit antwoorde toen een bevriend kunstenaar hem verweet dat de wetenschap de schoonheid van een bloem afbreekt door het te willen verklaren. Hierop zei Feynman: "De schoonheid die jij ziet, zie ik ook, maar daarbovenop zie ik in de bloem de cellen waarin gecompliceerde processen zich afspelen, ik zie dat de bloemkleur is geëvolueerd om bepaalde insecten aan te trekken en daarmee kruisbestuiving te verzorgen, wat ook weer betekent dat insecten die kleuren kunnen herkennen. Allemaal zaken met een ongekende schoonheid."

Feynman zag in dat kennis die leidt tot waarlijk inzicht in de wereld om ons heen een hoge mate van schoonheid met zich meebrengt. Die schoonheid is moeilijk in woorden te vangen, net zomin als het gevoel dat je kan krijgen als de noten van een compositie of de streken van een penseel perfect op hun plek vallen. Schoonheid, verwondering, en verrijking zijn op de achtergrond geraakte eigenschappen van wetenschap die een grote overeenkomst vertonen met diezelfde eigenschappen van de kunsten. Kunst en Wetenschap vormen dan ook een natuurlijke combinatie, zoals in de serie 'Schoonheid in de Wetenschap' van museum Boijmans-Van Beuningen, het festival 'Discovery' in NEMO, of de VPRO televisieserie 'Van de Schoonheid en de Troost' van begin deze eeuw. Het oplichten van een tipje van de sluier van de mysteries om ons heen is de reden dat mensen van allerlei huize de opheldering

van de DNA structuur door Watson & Crick of de uiteenzetting van de algemene relativiteitstheorie door Einstein als ontdekkingen van grote schoonheid hebben ervaren. Het zijn dit soort inzichten waardoor ik ooit een carrière in de wetenschap ambieerde en die mij tot de wetenschap blijven aantrekken. Ik heb het sterke vermoeden dat dit een grote gemene deler is van de meeste wetenschappers aan universiteiten en onderzoeksinstituten in de wereld.

De verschuiving van een deel van de beschikbare fondsen voor fundamentele naar meer toegepaste wetenschap ontlokt vooral een discussie over de mate van maatschappelijk nut die men kan verwachten van fundamenteel onderzoek. Voorstanders van brede steun aan fundamenteel onderzoek argumenteren dat de precieze hoeveel nut en de hoek waaruit deze zal komen niet is te voorspellen. Veel vonden die de wereld hebben veranderd berustten zelfs op toeval en oplettenheid van creatieve onderzoekers. Ik onderschrijf dit argument van harte. Maar ook de schoonheid van inzichten in de wereld om ons heen, te verwerven door fundamentele kennis, is een aspect van wetenschap dat mijns inziens niet genegeerd mag worden in deze discussie. Het zou eeuwig jammer zijn als wetenschap meer en meer toegepast moet worden, als ware het alleen nog toegestaan muziek te maken voor televisiereclames of kunstwerken voor in de wachtkamer. Ik hoop me nog lang te mogen verwonderen over het ontstaan, evolueren en functioneren van leven en heelal en hoop dat jonge mensen voldoende kansen blijven krijgen om diezelfde verwondering te ondergaan en verder te ontwikkelen. Het verrijkt ons leven en dat is meer dan de moeite waard.

Dankwoord

Dames en heren, het is bijna tijd om tijdens onze komende celdelingen ook wat drankjes te delen. Maar niet voordat ik nog een dankwoord met u deel, allereerst richting het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht voor het in mij gestelde vertrouwen.

Maar meteen daarna zijn de mensen, van toen en nu, uit mijn lab aan de beurt. Adrian, Antoinette, Banafsheh, Manja, Mathijs, Merel, Nannette, Nina, Saskia, Tale, Timo, Vincent and Wilco, and students past and present: To discuss science and everyday matters with you is a daily joy for me. It is a great pleasure to work with such intelligent and social people and I am honoured that you chose my group to start or further develop your careers in science. Claudia, Cristina en Livio: bedankt voor alle ondersteuning en voor jullie hulp in de aanloop naar deze dag.

Iemand die een belangrijke rol heeft gespeeld in zo ongeveer mijn hele carrière is Professor Hans Bos. Hans, jij bent een echte mentor voor mij. Iemand die mij een promotieplek heeft gegund en me sindsdien op allerlei wijzen en met allerhande adviezen heeft geholpen. Je was en bent kinderlijk enthousiast over een mooi experiment en tegelijkertijd duidelijk in je visie over hoe een afdeling of instituut georganiseerd zou moeten zijn. Dat is een mooie combinatie. Ik waardeer de open wijze waarop je mij coacht en ik dank je voor alle mooie momenten van de afgelopen 15 jaar.

Professor Boudewijn Burgering. Boudewijn: zonder jou had ik hier wellicht niet gestaan. Wat hebben we een toptijd meegemaakt samen. Jouw creatieve en onorthodoxe kijk op wetenschap en leven heeft een permanente invloed op mij gehad, niet alleen in de publicaties die volgden maar ook in de wijze waarop wetenschap kan worden beleefd. Ik vind het erg mooi dat we alweer jaren op dezelfde afdeling werken, en nu zit je nog op mijn oude kamer ook. Het moet niet gekker worden.

Een ander persoon die al 15 jaar direct of indirect aanwezig is in mijn wetenschappelijke leven, is Professor René Medema. René, vanaf het moment dat wij gingen samenwerken aan FOXOs is er een gevoel van vriendschap en wederzijds respect geweest. Toen we via wat omwegen weer bijeen kwamen op een ander onderwerp pikten we draad gewoon weer op. Hoewel het bijna dagelijkse colaatje alweer een tijd geleden is, hoop ik dat we het brainstormen met enige regelmaat kunnen volhouden. Het heeft ons tot nu toe geen windeieren gelegd. Daarnaast heb ik bewondering voor je ondernemende stijl van wetenschap en ik vind dat het NKI-AvL het maar treft met iemand als jij aan het roer.

Professor Emile Voest. Ik was zeer verheugd dat jij vorig jaar aan mij dacht toen de positie van hoofd lab Medische Oncologie beschikbaar kwam. Ik heb in de afgelopen jaren gemerkt dat jouw wetenschappelijk hart even snel voor fundamenteel als voor medisch onderzoek klopt. Dat is een bijzonder iets waar ik veel van leer, en ik heb dan ook geen seconde spijt gehad van mijn beslissing om met jou en Medische Oncologie in zee te gaan. Bij deze wil ik ook graag de andere leden van het dagelijks bestuur van de afdeling, Els Witteveen en John Heijstek,

bedanken voor de fijne samenwerking en voor het gevoel alsof ik al jaren bij de club hoor.

Professor Paul Coffey. We kennen elkaar sinds ik als student min of meer per ongeluk aan dat rare PKB ging werken, en wat ben ik blij dat het ooit zo is gelopen. Ik geniet van alle babbels over wetenschap, groepsleiderschap en managementschap, en natuurlijk van de leuke concerten en de vele muziektips. Bedankt voor al je hulp vandaag en bij de voorbereidingen.

Susanne Lens, Tobias Dansen, Ex-Cleveland Crew uit San Diego, alle vroegere en huidige collega's van de Bos, Burgering, Lens en Medema labs, iedereen – wetenschappelijk en ondersteunend – bij de afdelingen Medische Oncologie en Molecular Cancer Research, samenwerkende collega's bij het UMC Utrecht, bij het Hubrecht instituut, bij de verscheidene departementen aan de Universiteit Utrecht, en bij het NKI-AvL, alsmede alle andere mensen in binnen- en buitenland die een invloed hebben gehad op mijn beleving van en succes in wetenschap: ik dank jullie.

Lieve pa en ma. Ik zal nooit vergeten, pap, hoe jij tijdens een toespraak bij mijn promotiediner vertelde dat jullie nauwelijks invloed hebben gehad op mijn gekozen pad. Ik denk dat dit juist een groot compliment is aan jullie adres. Ik ben vrij geweest om te doen en te denken wat ik wilde en jullie hebben me daar op allerlei manieren in gesteund. Daarvoor dank ik jullie, en ik hoop zo nu en dan wat terug te kunnen geven.

Lieve Geeske, Neeltje en Tijn. Gek hè, om papa te zien in deze zwarte jurk? Dat krijg je ervan als je president wordt. Jullie zullen het niet echt doorhebben, maar na een dag van denken aan chromosomen en kanker is er niets heerlijkers dan om jullie door de kamer te smijten of om jullie vele verhalen te horen. Vanavond vieren we feest maar morgen lees ik gewoon weer voor.

Lieve Martine. We hebben de boel maar goed voor elkaar, al zeg ik het zelf. Drukke banen en een opleiding worden moeiteloos gecombineerd met de drie stuiterballen, zonder dat we ons tweeën uit het oog verliezen. We gunnen elkaar veel en vinden tijd om samen te zijn. Volgens mij een handleiding voor langdurig plezier in een relatie. Ik vond het geweldig dat we dit goed hebben gevierd afgelopen oktober, en ik kijk uit naar nog lang verder feesten met jou.

Ik heb genoeg woorden met u gedeeld. Laat de drankjes nu maar komen.

Ik heb gezegd.

Aanbevolen Literatuur

- The Birth of the Cell – Henry Harris (ISBN 978-0300082951)
- The Cells of the Body: A History of Somatic Cell Genetics – Henry Harris (ISBN 978-0879695330)
- Concerning the Origin of Malignant Tumours – Theodor Boveri (ISBN 978-0879697884)
- The Immortal Life of Henrietta Lacks – Rebecca Skloot (ISBN 978-1400052189)
- The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer – Siddhartha Mukherjee (ISBN 978-1439170915)
- The Ancestor's Tale: A Pilgrimage to the Dawn of Evolution – Richard Dawkins (ISBN 978-0618619160)
- A Monk and Two Peas – Robert Marantz Henig (ISBN 978-0753811221)
- The Double Helix – James Watson (ISBN 978-0743216302)
- The Eighth Day of Creation – Horace Freeland Judson (ISBN 978-0879694784)
- Cradle to Cradle - Michael Braungart & William McDonough (ISBN 978-0099535478)
- Surely You're Joking, Mr. Feynman – Richard Feynman (ISBN 978-0393316049)

Aanbevolen URLs

<http://groups.mcr.umcutrecht.nl/kops/> (Website van het Kops lab voor meer achtergrond en een volledige publicatielijst)

<http://www.dutchspirit.com/> (Website van Dutch Spirit, een bedrijf voor duurzame mode)

URLs voor prachtige opnames met verborgen camera

<http://www.youtube.com/watch?v=yQd--VNmE1k>

<http://www.youtube.com/watch?v=tDXzI45Fcps>

<http://www.youtube.com/watch?v=bOVv4OnsygI>

<http://www.youtube.com/watch?v=RQ8wWmiK8Go>

http://www.hhmi.org/news/popups/mitosis_mov_pop.html

http://cccb.omrf.org/gorbskylab/videos/Gorbsky_Lab_Late_align-high.mov

<http://www.youtube.com/watch?v=0oJZDKdperU>

